

Title	Basic research for the development of hepatitis C vaccine( Abstract_要旨 )
Author(s)	Suzuki, Saori
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-03-23
URL	<a href="https://doi.org/10.14989/doctor.k19546">https://doi.org/10.14989/doctor.k19546</a>
Right	学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により本文 は2019-01-18に公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

(続紙 1)

京都大学	博士（理 学）	氏名	鈴木 紗織
論文題目	Basic research for the development of hepatitis C vaccine (C型肝炎ワクチン開発に向けた基盤研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>C型肝炎はC型肝炎ウイルス（HCV）が人に感染し肝硬変や肝がんを引き起こす疾患である。最新のC型肝炎治療薬は飛躍的に進歩しHCVを制御可能となったものの、非常に高価であること、さらに発展途上国などを中心に新規感染者が増加している現状を鑑みても、安価な感染防御ワクチンの開発は非常に重要である。こうした背景を踏まえ、実用的なC型肝炎ワクチンの開発を最終目標としてその基盤研究を行った。</p> <p>HCV不活化全粒子ワクチン及び新期アジュバントであるK3-SPGとともにコモンマーモセットに投与したところ、優れた免疫誘導能が確認されるとともに副反応などの異常は見られなかった。従って、当該候補ワクチンは有効かつ安全なワクチンとなる可能性が初めて示された。ところで、HCVに感染可能でかつ正常な免疫機能を有するのはヒト及びチンパンジーのみであり、C型肝炎ワクチンによるHCV感染予防効果を評価しうる実用的なモデル動物がない。そのためワクチンの臨床試験への展開に大きな障害となっている。そこでHCVと近縁で新世界ザルに肝炎を引き起こすウイルスであるGBウイルス-B（GBV-B）に着目した。すなわちHCVゲノムにGBV-B遺伝子の一部を組み込んだキメラウイルスクローンを作成しアカテタマリンに接種したところ、2年以上にわたりウイルス複製が確認された。本結果はサル個体内で長期に複製するHCVベースのキメラウイルスの構築に初めて成功したものであり、C型肝炎ワクチン評価に寄与する可能性が示された。さらにキメラウイルスの複製効率を向上する要因を探る目的で、GBV-Bが慢性感染を引き起こす宿主側要因について検討した。GBV-B実験感染サルにおいて早期自然治癒例と慢性感染例の抗ウイルス抗体応答を比較したところ、慢性感染例において抗体誘導が顕著に遅延する傾向が見られた。また慢性感染例と比べ早期自然治癒例では細胞障害性ナチュラルキラー細胞の強い活性化が見られた。これらの結果は、GBV-Bによる多様な抗ウイルス免疫応答の制御が慢性感染化に関与している可能性を示唆するものである。そこで細胞性免疫を特異的に制御するための方法論として、マーモセット特異的な新規CD8モノクローナル抗体投与方法を確立することに初めて成功した。今後はこの方法を用いてキメラウイルスがより効率的に増殖するモデルに改良できることが期待される。本研究により得られた成果は実用可能なワクチン開発への礎となり、C型肝炎研究のブレイクスルーに大きく貢献するものと思われる。</p>			

(続紙2)

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、C型肝炎ワクチン開発の礎となる基盤研究を行い、候補ワクチンの有効性・安全性評価および感染防御効果の評価モデル作製・改良という視点から網羅的に解析した研究である。第1章では、HCV不活化全粒子ワクチン及び新期アジュバントであるK3-SPGの機能性評価研究を行い、その結果接種サル個体への高い免疫誘導能及び安全性を有することを明らかにした。今後のC型肝炎ワクチン実用化に向け、本研究成果は非常に有望な成果と考えられ、高く評価できる。

このC型肝炎ワクチン接種によるHCV感染予防効果を実証するための実用的なモデル動物は存在せず、臨床試験実施への障壁は極めて高いのが実情である。こうした問題に切り込むべく、第2章ではHCVにGBV-B遺伝子の一部を組み込んだキメラウイルス構築によるHCVの宿主域拡大、新世界ザルにおける複製能獲得を目指している。このキメラウイルスの複製能について解析した結果、アカテタマリン生体内における複製能を獲得したことが明らかとなった。これまでHCVに感染可能でかつ正常な免疫機能を有するのはヒト及びチンパンジーのみであったが、本成果はHCVの遺伝子改変による新世界ザルへの宿主域拡大のための方法論を初めて示したとともに、C型肝炎ワクチンの評価研究に有用な動物モデルに繋がることから、その社会的意義は大きい。

第3章では、2章で樹立したキメラウイルス感染霊長類モデルの低複製効率を向上するための糸口として、慢性感染を引き起こす宿主側要因についてGBV-Bをモデルとして着目している。GBV-B実験感染サルにおいて早期自然治癒例と慢性感染例の抗ウイルス抗体応答を比較検討したところ、慢性感染例において抗体誘導が顕著に遅延すること、また慢性感染例と比べ早期自然治癒例では細胞障害性ナチュラルキラー細胞の強い活性化が誘導されることを見出した。これらの結果は、GBV-Bが多様な抗ウイルス免疫応答を制御することにより慢性感染化する可能性を示唆するものである。HCV感染者では急性期に臨床症状を伴わないため、感染初期における詳細な免疫応答の知見が乏しい。本研究により得られた知見は、HCVも含むヘパシウイルス属の慢性感染機構に迫るものであり更なる今後の研究が期待される。

第4章では、キメラウイルスをより効率的に複製可能な動物モデルへ改良する具体的な方法論の検討であり、コモンマーモセットにおける細胞性免疫、特に細胞障害性T細胞の特異的制御法を確立することに初めて成功した。本法により生体内におけるキメラウイルスの複製効率の改善が期待される。

博士(理学)の学位を付与するにあたり、本研究では学術的・社会的意義に加え、オリジナリティに富んだ方法論の構築に挑み、体系的にワクチン開発についての研究成果が得られたことは高く評価できると判断した。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成28年1月8日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 年 月 日以降